

ADENOME HEPATIQUE
et
CONTRACEPTION ORALE

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine
présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 1975

par

Madame Claire ABOUSLEIMAN née ESTEVE

JURY

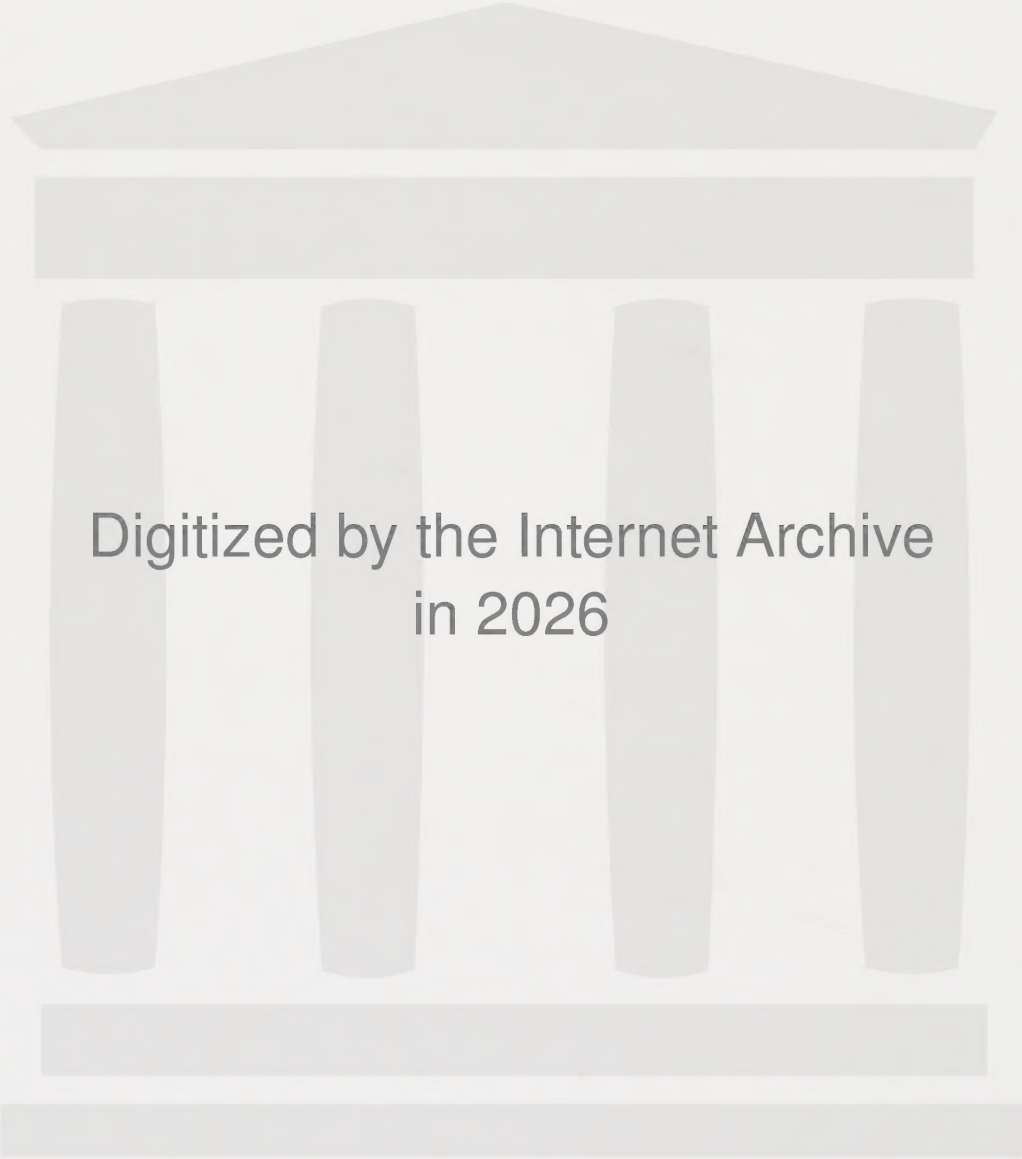
MM. MONROZIES M. Président

GOUZI J.L. Assesseur

RUMEAU J.L. Assesseur

ESPAGNO G. Assesseur

ADER J.L. Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER – TOULOUSE
FACULTE DE MEDECINE

ANNÉE 1974-1975

THÈSE N° 296

ADENOME HEPATIQUE
et
CONTRACEPTION ORALE

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine
présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 1975

par

Madame Claire ABOUSLEIMAN née ESTEVE

JURY

MM. MONROZIES M. Président
GOUZI J.L. Assesseur
RUMEAU J.L. Assesseur
ESPAGNO G. Assesseur
ADER J.L. Suppléant

ADÉNOME HÉPATIQUE
et
CONTRACEPTION ORALE

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine
présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 1975



par

Mahame Claire ABUSLEIMAN née ESTÈVE

JURY
MM. MONROZES M. Président
BOUET J.L. Assesseur
RUMEAU J.L. Assesseur
ESPANET G. Assesseur
ADER J.L. Suppléant

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université
1er Vice-Président
2ème Vice-Président
3ème Vice-Président Etudiant

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN
Mlle RIVEMALE

TABEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. BUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEL
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARMEINGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophthalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologie
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-physiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADKAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BAISET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISO	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUX	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophthalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée

M. LAPORTE J. Sémiologie et Clinique Médicale
M. LARENG Anesthésie et Réanimation
M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale
M. MONROZIES Accouchement et Obstétrique Sociale
M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
M. PLANEL Biologie Médicale
M. RASCOL Neurologie
M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B
M. RIBAUT Pathologie Médicale
M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique
M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale

M. LAZORTHES G. Clinique de Neuro-chirurgie
M. LE TALLEC Médecine Interne
M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires
M. MIGUERES Pneumo-Phthisiologie
M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale
M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie
M. ROULLEAU Electro-radiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Phthisiologie
M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie
M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie
M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie
M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Phthisiologie
M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie
M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie
M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. COMBES (P.S.C.) Radiologie
M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie
M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. DUFFAUT (M.C.A.) Médecine Interne
M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ESTRADE (P.S.C.) Cancérologie
M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique
M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne
M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie
M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne
M. GAY (M.C.A.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique
M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie
M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique
M. GUIRAUD-CHAUVEIL B. (M.C.A.) Neurologie
M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L.
Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie
M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie
M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. PAGES (P.S.C.) Physiologie
M. PASCAL (M.C.A.) Hépatogastro Entérologie
M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie
M. PRIS (M.C.A.) Hématologie, Maladies du Sang (option clinique)
M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie
M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation
M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.) Fonctionnelle et Hydrologie
M. UTHEZA (P.S.C.) Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie
M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie
M. BES (P.S.C.) Neurologie
M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie
M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie
Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie
M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie
M. FREXINOS (M.C.A.) Hépatologie, Gastro-entérologie
M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile
M. GERAL (P.S.C.) Physiologie
M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Phthisiologie
M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie
M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie
M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile
M. OHAYON (M.C.A.) Immunologie (option bioclinique)
M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique
M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail
M. REGIS (M.C.A.) Biophysique
M. RIBET (P.S.C.) Hépatogastro Entérologie
M. ROCCHICOLI (M.C.A.) Pédiatrie
M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique
M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. SEGUELA (M.C.A.) Parasitologie
M. SUC (P.S.C.) Néphrologie
M. THOUVENOT (M.C.A.) Biochimie
M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie
M. VIRENOUE (M.C.A.) Anesthésiologie

AGREGES LIBRES

M. GLEIZES Pathologie Expérimentale
M. SOUQUET Chirurgie Générale

AGREGES LIBRES

M. ESPAGNO G. Obstétrique

Secrétaire Général de l'Université :

M. PRINEAU

Liste arrêtée le 20 Février 1975

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur MONROZIES

Professeur d'Accouchement et d'Obstétricie Sociale

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Vous nous avez fait le grand honneur
de présider notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur J.L. GOUZI

Maître de Conférence Agrégé de Chirurgie Générale

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J.L. RUMEAU

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur G. ESPAGNO

Agrégé libre d'Obstétrique

Monsieur le Docteur J.L. ADER

Chargé de Cours de Physiologie à la Faculté

Chargé de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Nous vous remercions de l'honneur que
vous nous faites de participer à notre
Jury de Thèse.

Nous tenons à vous assurer de notre
gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur G. MOREAU

Vous nous avez proposé ce sujet de thèse.

Vous avez toujours été disponible pour nous accueillir avec gentillesse, simplicité et bienveillance.

Vous nous avez guidé tout au long de ce travail.

Vous nous avez consacré de larges instants à nous conseiller et nous corriger.

Vous avez été pour nous un modèle de clarté, de lucidité et de rigueur scientifique qui nous a permis de réaliser ce travail.

Veillez nous permettre de vous exprimer ici nos respectueux remerciements et notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. MARTIN

Nous vous remercions d'avoir bien voulu mettre à notre disposition l'observation de notre cas.

Nous tenons à vous assurer de notre reconnaissance.

Vous nous remercions de l'intérêt que vous nous avez porté et de la confiance que vous nous avez accordée.

Nous tenons à vous assurer de notre gratitude et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. MOREAU

Vous nous avez proposé ce sujet de thèse.

Vous avez toujours été disponible pour nous accueillir avec gentillesse, simplicité et bienveillance.

Vous nous avez guidé tout au long de ce travail.

Vous nous avez consacré de larges instants à nous conseiller et nous corriger.

Vous avez été pour nous un modèle de clarté, de lucidité et de rigueur scientifique qui nous a permis de réaliser ce travail.

Veillez nous permettre de vous exprimer ici nos respectueux remerciements et notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. MARTIN

Nous vous remercions d'avoir bien voulu mettre à notre disposition l'observation de notre cas.

Nous tenons à vous assurer de notre reconnaissance.

A mon père, à ma mère,

A qui je dois tout.

A mes beaux-parents,

A mon mari et à ma fille,

Avec toute ma tendresse.

A mes frères,

A mes belles-soeurs et beaux-frères,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

P L A N

- o -

A) AVANT-PROPOS

B) OBSERVATION

C) L'HEPATOME BENIN

D) LES CONTRACEPTIFS ORAUX

I - GENERALITES

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

III - INCIDENCES ORGANO-FONCTIONNELLES

E) HEPATOME BENIN ET "PILULE"

I - REVUE DE LA LITTERATURE

II - COMMENTAIRES

III - PROBLEMES THEORIQUES ET PRATIQUES

F) CONCLUSIONS.

A V A N T - P R O P O S

- o -

L'hépatome bénin, variété de tumeur bénigne du foie est une lésion rare. Le nombre d'observations rapportées dans la littérature reste très faible.

Cependant, depuis 1973, on assiste à une multiplication de publications la concernant ; cet accroissement de fréquence est lié à son apparition chez des femmes faisant usage de contraceptifs oraux.

Le nombre des cas publiés chez de telles patientes s'élève depuis 1972 à dix-huit, ce qui est considérable pour une affection classiquement réputée rare.

Nous nous proposons, dans ce travail, d'effectuer une revue générale de la question à l'occasion de l'observation d'un cas personnel d'hépatome chez une femme prenant la "pilule".

Notre travail comprendra, après la présentation de notre observation, un exposé sur la question de l'hépatome bénin du foie, puis dans un troisième chapitre, une revue générale sur les contraceptifs oraux et sur les incidences organo-fonctionnel-

les diverses de leur usage.

Nous mettrons plus particulièrement l'accent sur les relations entre les contraceptifs oraux et l'hépatome en rapportant le bilan clinique, biologique et anatomique des dix-huit observations récentes que nous avons recueillies dans la littérature et de notre cas personnel.

Cette étude soulève de nombreux problèmes théoriques et pratiques que nous aborderons dans notre chapitre terminal.

Sur le plan théorique, la question soulevée est celle des rapports entre un usage hormonothérapique prolongé d'oestroprogestatifs et l'oncogénèse de l'hépatome.

Sur le plan pratique, et bien que l'incidence statistique de l'hépatome soit relativement faible pour une population de cinquante millions d'utilisatrices, la connaissance du nouveau cadre nosologique et étiopathogénique que constitue "l'adénome hépatique sous pilule" implique pour le praticien, le gynécologue et le chirurgien général, une exigence nouvelle de surveillance des patientes sous

traitement oestroprogestatif prolongé et, en cas de complications, d'attitude thérapeutique adaptée à la situation anatomique.

- CHAPITRE PREMIER -

P R E S E N T A T I O N D E L ' O B S E R V A T I O N

- o -

Mademoiselle Irène N..., employée de maison, âgée de 25 ans, est admise à la Clinique MONTREAL de CARCASSONNE, en juillet 1974, pour l'exploration d'une masse abdominale siégeant dans le flanc droit.

Il s'agit d'une jeune femme qui n'a pas d'antécédents familiaux particuliers. Elle est issue d'une famille nombreuse : dix enfants dont sept garçons et trois filles.

Dans ses antécédents, on ne trouve aucun fait notable, ni sur le plan médical, ni sur le plan chirurgical.

Il n'y a pas eu de grossesse ni d'antécédent gynécologique.

Le début de la maladie remonte à sept mois avant son hospitalisation avec la découverte, par la malade elle-même d'une masse de la grosseur d'une orange dans le flanc droit. Par ailleurs, il n'existe aucun signe fonctionnel : pas de douleur abdominale, pas de trouble digestif, de nausée, de vomissement ou de trouble du transit.

Les fonctions urinaires sont normales, la malade est bien réglée.

L'état général n'est pas altéré et il n'y a pas de fièvre.

La malade consulte son médecin, le Docteur PEPIN, qui constate la présence d'une masse mobile dans le flanc droit. Le

diagnostic de rein flottant est évoqué.

En mars 1974, en l'absence de toute autre symptomatologie, on s'en tient d'abord à une simple surveillance. Cependant, l'augmentation de volume de la masse conduit à la confier au chirurgien pour exploration et traitement en juillet 1974.

A l'entrée, l'examen clinique confirme la présence d'une masse arrondie, localisée dans le flanc droit, ayant approximativement le volume d'un pamplemousse.

Elle est extrêmement mobile puisqu'elle peut être déplacée jusque dans la fosse iliaque gauche. Elle est rénitente, non douloureuse.

L'examen n'apporte aucune autre constatation.

La laparoscopie est pratiquée chez cette malade dans le but de déterminer l'origine de cette masse et de préciser ses différents aspects. En fait, elle n'a permis que de la visualiser sans toutefois parvenir à identifier son origine. Le diagnostic évoqué alors est celui d'un kyste du mésentère et une laparotomie est décidée.

LAPAROTOMIE MEDIANE A CHEVAL SUR L'OMBILIC LE 15. 7. 1974

(Docteur G. MARTIN)

On constate immédiatement qu'il s'agit en réalité d'une tumeur appendue à la face inférieure du lobe droit du foie, et très étirée. Cette tumeur a la grosseur des deux poings. Elle est très vasculaire à sa face inférieure et a la consistance d'un foie normal.

La laparotomie est prolongée en oblique vers le rebord costal droit qui est sectionné. La tumeur est ainsi facilement attirée vers le bas et extériorisée avec une partie du lobe droit du foie. Elle occupe les segments IV et V. La vésicule est accolée à la tumeur.

Une hépatectomie est réalisée suivant la technique de Ton Tan Tong, c'est-à-dire dans l'ordre suivant : dissection du pédicule hépatique puis clampage, digitoclasie du foie en clampant les

vaisseaux au fur et à mesure qu'ils se présentent. Les segments IV et V sont ainsi enlevés complètement avec la vésicule biliaire.

L'hémostase s'est déroulée dans de bonnes conditions. Le clamage du pédicule hépatique a duré exactement dix minutes. L'intervention est terminée en recouvrant la tranche hépatique avec du Spongel imbibé de Thrombase. Deux drains de Redon sont mis en place dans la cavité péritonéale au contact de la tranche hépatique.

Les suites opératoires sont simples et la malade sort deux semaines après l'intervention. Le recul actuel est de huit mois. L'opérée est dans un excellent état.

COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE LE 17. 7. 1974

(Docteur G. MOREAU)

La pièce de résection, pesant 540 grammes, est occupée par une volumineuse masse intra-hépatique bien encapsulée dans une coque fibreuse, ovoïde et mesurant 11 cm x 11 cm x 6,5 cm saillant à la face inférieure du foie, elle déborde en avant de 2 cm le bord antérieur et le déplisse en partie. Elle est tangente à la vésicule biliaire qui court sur son bord gauche.

La surface de la tumeur est parfaitement lisse et ne présente ni irrégularité, ni bosselure. A la coupe, la tumeur apparaît compacte, homogène, de consistance hépatique. Sa coloration beige tranche avec la teinte brune du tissu hépatique cortical qui forme une étroite coque de quelques millimètres d'épaisseur autour de sa face supérieure.

L'étude microscopique montre une structure histologique tout à fait uniforme. Elle est constituée par un tissu hépatique d'architecture lobulée, dans lequel des travées hépatocytaires se disposent radiairement autour des veines centrolobulaires et rejoignent des espaces de KIERNAN, normalement pourvus de leur triade.

Les hépatocytes sont de calibre normal et leurs noyaux sont réguliers, ronds, centraux. On n'observe ni anisocytose, ni activité mitotique. Les cellules binucléées sont peu nombreuses. Les travées sont bordées de sinusoides et les cellules de KUPFFER sont normales. L'architecture ne se distingue du foie normal que par la présence dans les lobules de formations tubulées bordées tantôt par des hépatocytes, tantôt par des cellules cubiques ou cuboprismatiques de type biliaire. Le tissu ne présente ni stéatose, ni sidérose, ni surcharge biliaire. Quelques espaces portes sont infiltrés de cellules rondes.

Il s'agit en somme d'un très volumineux adénome hépatique de structure organoïde, se distinguant par son architecture lobulaire des adénomes hépatocytaires classiques qui n'élaborent ni système biliaire, ni espace de KIERNAN.

La nature hépatique de la tumeur et son caractère adénomateux font aussitôt orienter les investigations anamnestiques vers la prise de contraceptifs oraux.

L'interrogatoire permet, en effet, de noter la prise de contraceptifs oraux pendant une durée de cinq ans. Le nom de la "pilule" prise la première année est inconnu. Elle a été remplacée, en raison de l'apparition de légers troubles digestifs à type de nausées, par le STEDIRIL pendant les quatre années suivantes, avec une seule interruption d'un mois au milieu de cette période.

EN RESUME, notre observation est celle d'une jeune femme en bonne santé apparente, faisant usage depuis plusieurs années de contraceptifs oraux et chez laquelle la tumeur hépatique s'est révélée initialement comme une masse abdominale mobile.

L'origine hépatique de la tumeur a été constatée à la laparotomie. Une hépatectomie droite en a permis la cure chirurgicale.

La masse hépatique, volumineuse, s'est avérée à l'examen anatomo-pathologique être de nature adénomateuse. Ce cas s'inscrit dans la série des observations d'adénome hépatique sous "pilule" publiées depuis 1972. L'étude de la littérature nous montrera les divers caractères de cette entité nouvelle et nous permettra d'aborder les problèmes généraux, pratiques et théoriques, qu'elle pose au clinicien et au thérapeute.

CHAPITRE SECOND

L ' H E P A T O M E B E N I N

- o -

L'hépatome bénin, encore appelé adénome solitaire du foie, est l'une des variétés de tumeurs bénignes du foie.

De volume variable, il est le plus souvent unique, arrondi ou ovalaire. Il se loge en règle à l'intérieur même de la masse hépatique mais s'en distingue par sa dureté, affleure à sa surface et tranche par sa coloration plus pâle.

Plus rarement, la tumeur est extériorisée avec un pédicule large.

A l'opposé, il peut se présenter sous la forme d'une très volumineuse masse multinodulaire, occupant toute une partie du foie.

Dans tous les cas, il s'agit d'une tumeur parfaitement encapsulée par une large coque conjonctive d'où partent des travées cloisonnant l'intérieur de la masse tumorale.

L'adénome solitaire se développe à partir du tissu parenchymateux hépatogène. Il est fait d'hépatocytes de petite taille affectant une disposition plus souvent trabéculaire que tubulaire. Ce caractère parenchymateux hépatogène confère à cette tumeur son nom et la différencie des autres tumeurs bénignes du

foie (6) :

- le cholangiome
- l'hémangiome
- le lymphangiome
- le fibrome
- le lipome
- le myxome
- et les hamartomes.

L'hépatome bénin est une tumeur rare. Il s'observe à tous les âges mais plus souvent chez l'adulte. La prédominance du sexe n'est pas établie. Cependant, à en croire les cas rapportés dans la littérature depuis 1973, sa fréquence est prédominante chez la femme depuis l'utilisation des contraceptifs oraux.

Suspecté parfois cliniquement, le diagnostic de l'hépatome bénin est confirmé par les explorations complémentaires et l'intervention chirurgicale (6) (39) :

La symptomatologie clinique de ces tumeurs n'est pas toujours parlante. Leur latence est fréquente et elles sont découvertes :

- soit d'une façon fortuite lors d'une intervention,
- soit d'une façon patente dans deux circonstances : quand le volume de la tumeur devient important ou quand elle se complique.

Ainsi, plusieurs tableaux cliniques peuvent être retenus :

. Celui d'une tuméfaction sous-costale droite ou épigastrique, perçue par le malade et accessible à la palpation, accompagnée ou non d'une gêne douloureuse à type de torsion ou de pesanteur, voire de véritables hépatalgies sans irradiation bien particulière. Parfois la douleur est vive, réalisant le tableau

d'une cholécystite aiguë ou d'un syndrome abdominal aigu, sans fièvre, dû à la torsion d'une tumeur pédiculée.

. Ailleurs, il s'agit d'un tableau d'hémopéritoine d'apparition brutale avec collapsus, véritable urgence nécessitant une hospitalisation et une intervention rapides. Cet hémopéritoine résulte de la rupture dans la cavité abdominale d'un hématome sous-capsulaire formé à partir de la tumeur.

MOTSAY (31), dans un travail récent portant sur cinq cas observés chez des femmes jeunes, rapporte la symptomatologie suivante :

- découverte d'une masse abdominale : trois fois
- tableau de cholécystite aiguë : une fois
- découverte fortuite lors d'une intervention : une fois

BISSON A., DURON J.J., FAGNIEZ P.L., PINAUDEAU Y. et GERMAIN A. (4), se basant sur une revue de douze cas "d'adénome hépatique et pilule", rapportent les tableaux cliniques suivants :

- six fois hémopéritoine
- quatre fois tumeur sous-costale
- une fois douleur sous-costale
- une fois découverte post-mortem.

Si les signes d'appel, en dehors des complications, sont pauvres, il en est de même des renseignements recueillis à l'examen du malade. La palpation abdominale peut cependant distinguer une masse mobile, indolore, arrondie, régulière ou bosselée, ferme ou rénitente, de volume variable. Elle siège dans l'hypochondre droit ou descend parfois dans la fosse iliaque quand il s'agit d'une tumeur pédiculée. Elle peut être de siège épigastrique voire sous-costal gauche quand elle se développe sur le lobe gauche.

D'autre fois, la palpation peut mettre en évidence une simple hépatomégalie isolée : sans splénomégalie ni ascite, ni circulation collatérale, ni altération de l'état général.

Les examens biologiques ne sont pas plus éloquents. On note simplement leur caractère négatif (6) :

- une vitesse de sédimentation normale ;
 - des épreuves d'exploration hépatique normales ;
- en particulier, l'élimination de la B.S.P. non perturbée ;
- pas de signes inflammatoires biologiques ;
 - les alpha foeto-protéines sont négatives, ce qui permet d'éliminer un cancer primitif du foie.

En somme, ni la symptomatologie clinique, ni la biologie ne permettent d'affirmer le diagnostic et l'on se retrouve devant une masse abdominale, siégeant le plus souvent dans l'hypochondre droit, qu'il faut explorer.

Les radiographies simples peuvent montrer :

- soit des images de refoulement : une surélévation de la coupole diaphragmatique, l'abaissement de l'angle colique ou le refoulement de la tubérosité gastrique ;
- soit des images de calcifications.

La scintigraphie hépatique de face et de profil peut parfois montrer une lacune correspondant à la tumeur et en apprécier la taille et le siège. C'est un moyen pour repérer la tumeur et non pour déterminer sa nature puisque toutes les masses intra-hépatiques (kyste, cancer,...) se traduisent à la scintigraphie de la même façon, par des zones froides.

L'échotomographie vient ajouter aux renseignements fournis par la scintigraphie une preuve supplémentaire sur la taille

et la localisation de ces masses hépatiques.

L'artériographie sélective du tronc coeliaque ou de l'artère hépatique est l'examen le plus riche en renseignements. Elle permet d'orienter vers la nature bénigne ou maligne de la tumeur, de préciser son siège exact et de déterminer ses connexions, ce qui est nécessaire pour l'intervention chirurgicale.

Au temps artériel, il existe une zone dévascularisée entourée d'artères refoulées formant une image d'encorbellement caractéristique.

Au temps hépatographique, la tumeur apparaît sous forme de lacune non opacifiée.

La laparoscopie vient compléter toutes les explorations précédentes ou les remplacer carrément quand ces dernières ne sont pas d'usage courant. Elle permet de voir la masse, de la rattacher à son origine notamment dans les adénomes solitaires pédiculés perçus à distance du foie et de pratiquer une ponction-biopsie du foie dirigée. Celle-ci doit être exécutée avec la plus grande prudence (39). Cependant, la P.B.F. a parfois l'avantage d'affirmer la bénignité.

AU TOTAL, les diverses investigations permettent de déterminer l'origine, la taille et la localisation de la tumeur et non sa vraie nature. D'où la nécessité d'intervenir, chaque fois que le chirurgien se trouve devant cette éventualité, afin de préciser le diagnostic macroscopique et microscopique et d'appliquer la thérapeutique adéquate, d'autant que dans le cas d'adénome hépatique le risque de rupture et d'inondation hémorragique du péritoine est plus grand.

Le traitement de l'adénome hépatique est uniquement chirurgical. La conduite à tenir devant de telles lésions doit être

différente selon les circonstances de découverte (4).

Devant une tumeur sous-costale, l'exploration complète en milieu chirurgical compte tenu du risque constant de rupture doit être conduite rapidement. L'intervention s'impose alors. La biopsie chirurgicale, qui seule semble être raisonnable, n'apportera pas de diagnostic extemporané de certitude. Aussi, l'exérèse de toute lésion extirpable semble-t-elle devoir être entreprise en raison de la menace de rupture secondaire.

L'hépatectomie peut être justifiée quand la localisation est limitée à un seul lobe.

Devant un hémopéritoine aigu, l'intervention d'urgence doit avoir un double but : de diagnostic histologique et d'hémostase, soit par suture appuyée, soit par exérèse.

Pour certains (39), le traitement chirurgical est dicté par d'autres impératifs. L'hépatome bénin étant considéré à leurs yeux comme un cancer en puissance, une exérèse large est nécessaire.

L'hépatome bénin, suspecté par la présence d'une masse abdominale ou révélé par un hémopéritoine, sera donc extirpé et confié à l'anatomo-pathologiste pour confirmer sa nature et son pronostic bénins.

Quant à l'étiopathogénie de l'hépatome bénin, il existait jusqu'à ces temps derniers deux hypothèses. Pour certains l'hépatome bénin serait purement et simplement une dysembryoplasie. Pour d'autres, il s'agirait d'une néoplasie bénigne à potentiel malin (39).

Peut-on ajouter à ces deux hypothèses, en se basant sur les dernières constatations rapportées dans la littérature, le rôle éventuel des oestroprogestatifs dans la genèse ou le développement de cet adénome ? Les hormones des contraceptifs oraux auraient-elles une action stimulante ou carcinogène sur la cellule hépatique qui s'intégrerait dans l'ensemble de leurs actions ?

CHAPITRE TROISIEME

L E S C O N T R A C E P T I F S O R A U X

- o -

I - GENERALITES

"Peu de drogues ont soulevé autant de controverses que la "pilule" qui reste depuis plus de quinze ans au centre des préoccupations médicales et qui a été maintes fois à la une de la presse de sensation" souligne le Professeur VOKAER dans son rapport présenté au Congrès de la F.I.G.O. à Moscou en août 1973.

La "pilule", ce terme générique donné aux associations oestroprogestatives connues sous le nom de contraceptifs oraux, est enfin le moyen inespéré qu'attendaient beaucoup de femmes et beaucoup de couples pour mettre fin à leur cauchemar et épanouir leur vie sexuelle, et par là psychologique, sans la phobie des grossesses non désirées. Son utilisation fut de plus en plus fréquente dans la mesure où son acquisition fut rendue possible.

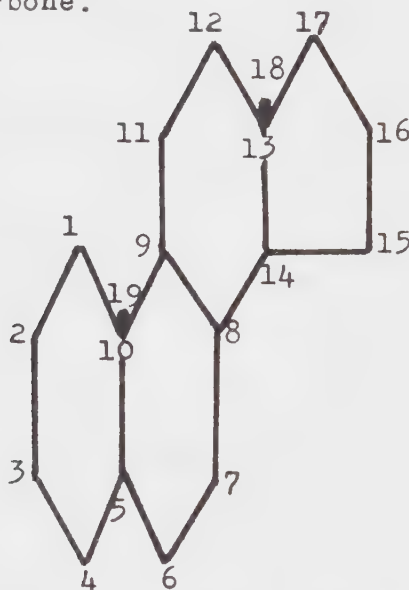
Les spécialités commercialisées se multiplièrent à une allure rapide. En même temps, on notait l'apparition d'effets secondaires et d'incidences pathologiques sur l'organisme de la prise de contraceptifs oraux. Ceci a suscité l'intérêt de beaucoup de chercheurs et d'équipes médicales. D'autre part, l'Administration de la Santé Publique s'est préoccupée de la question et plusieurs rapports ont été établis à ce sujet. Cependant, malgré les

assurances réitérées, de nouvelles associations pathologiques coïncident de plus en plus fréquemment avec la prise de la "pilule". Le problème de l'incidence des contraceptifs oraux sur l'organisme de la femme qui en consomme reste donc posé.

Nous allons essayer de revoir succinctement l'étude pharmacologique, puis les effets des contraceptifs oraux sur l'organisme féminin avant de conclure sur les dernières constatations portant sur l'adénome hépatique et la "pilule".

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Tout contraceptif oral est constitué par l'association de progestagènes et d'oestrogènes, tous appartenant à la famille des stéroïdes hormonaux dont le squelette de base est le noyau stérolique à 19 atomes de carbone.



Sur ce noyau stérolique de base, divers substituants peuvent venir se fixer, en particulier sur les carbones 3, 5, 11 ou 17 pour former les différents dérivés oestrogènes et progestagènes.

A - LES PROGESTAGENES

Les hormones progestatives comprennent la progestérone et en faible quantité la 20 - OH - Progestérone. Elles maintiennent l'ovaire au repos en bloquant la croissance folliculaire et l'ovulation.

Or, la progestérone n'est active que par voie parentérale. Ceci explique le développement de la synthèse chimique de stéroïdes ayant une activité biologique semblable à la Progestérone, mais beaucoup plus actifs qu'elle et utilisables par voie orale. Ce sont les progestagènes. Leur usage a permis de rendre pratiquement possible le contrôle de la fertilité.

On a coutume de classer les progestatifs de synthèse en trois classes chimiques en fonction du nombre d'atomes constituant leurs molécules. On distingue ainsi (22) :

1 - Les dérivés du 19 - nor - androstane dont le chef de file est l'éthinyl-19-nortestostérone. Ces dérivés sont au nombre de huit et dénommés comme suit :

- Etynodiol diacétate
- Ethinyl-5-Estrénol
- Lynestrénol
- Noréthistérone
- Noréthistérone-acétate
- Noréthynodrel
- Norgestrel
- Norgestrienone

Parmi les plus fréquemment utilisés dans la composition des "pilules", on rencontre la Noréthistérone, le Noréthynodrel et le Norgestrel.

2 - Les dérivés de l'androstane dont le chef de file est l'éthinyl-testostérone. Le seul dérivé utilisé est le Diméthistérone.

3 - Les dérivés du pregnane dont le chef de file est la progestérone. Ils sont au nombre de trois, ainsi dénommés :

- Anagestone acétate
- Chlormadinone acétate
- Mégestrol acétate.

Les dérivés de l'androstane et du pregnane sont moins utilisés que les dérivés du 19-nor-androstane.

B - LES OESTROGENES

Les oestrogènes naturelles sont représentées par l'oestradiol et par l'oestrone ou folliculine. Comme les stéroïdes mâles, elles peuvent également bloquer la croissance folliculaire (22).

Chimiquement, les oestrogènes se caractérisent par un squelette à 18 atomes de carbone et un cycle aromatique porteur d'une fonction phénol. Ce sont donc des phénol-stéroïdes. Le noyau oestrane est commun à toutes les hormones oestrogéniques.

Les androgènes possédant une action virilisante, seuls les dérivés des oestrogènes sont utilisés en combinaison avec les progestagènes dans les contraceptifs oraux.

Parmi ces oestrogènes de synthèse, on distingue seulement deux produits d'utilisation à peu près égale :

- l'Ethinyl-oestradiol
- et le Mestranol.

La découverte de ces différents composés progestéroniques et oestrogéniques a permis de synthétiser et de commercialiser une grande variété de drogues contraceptives dont il existe deux modalités d'association :

- soit l'association d'un progestatif et d'un oestrogène dans un même comprimé : c'est la méthode dite combinée. La prise de cette "pilule" est continue du 5e au 25e jour du cycle ;
- soit l'association séquentielle dans le temps, avec un oestrogène seul pris à partir du 5e jour du cycle, puis un oestrogène associé à un progestagène du 20e au 25e jour.

Le mode d'administration est généralement discontinu avec un arrêt de quelques jours en fin de cycle. Le traitement ininterrompu à base de progestagènes seuls administrés quotidiennement à petites doses est abandonné en FRANCE.

Les effets sur l'appareil reproducteur et sur les glandes endocrines ne sont pas identiques avec les différents types de traitement : combiné, séquentiel ou ininterrompu (22)

1 - Effets des associations oestro-progestatives (traitement combiné) :

Leur action est prouvée en ce qui concerne

a) L'inhibition de l'ovulation :

La réalité du blocage de l'ovulation par les oestro-progestatifs est attestée, pendant leur prise par

- . l'absence de grossesse,
- . Le dosage des éliminations urinaires du pregnandiol qui reste uniformément bas,
- . L'absence de corps jaune ovarien.

Deux mécanismes sont évoqués pour ce blocage :

. L'inhibition, ou du moins la modification de la sécrétion des stimulines hypophysaires par les stéroïdes hormonaux. Cette action se situe vraisemblablement au niveau de l'hypothalamus inhibition des "releasing factors" FSH - RF et LH - RF.

. Une action directe au niveau de l'ovaire : les ovaires de femmes prenant des oestrogènes ou une association oestro-progestative seraient beaucoup moins réceptifs que normalement aux gonadotrophines humaines.

b) Les modifications de l'endomètre :

Elles sont rapides, puisque constatées après quelques jours de traitement seulement. L'endomètre revêt un aspect plus ou moins atrophique, semblant peu propice à une éventuelle nidation.

c) les modifications de la glaire cervicale

Elles sont dues uniquement au progestagène de synthèse contenu dans les "pilules". La glaire cervicale se modifie très vite après la prise des oestroprogestatifs : elle disparaît ou se raréfie, perdant sa filance et ne cristallise plus en feuille de fougère.

d) les oestroprogestatifs seraient également responsables de la modification de la cinétique tubaire.

2 - Effets des traitements séquentiels

a) le traitement séquentiel, en revanche, semble n'agir que par inhibition de l'ovulation. Elle repose, ici, sur l'action des oestrogènes.

b) contrairement aux associations oestro-progestatives, les traitements séquentiels n'atrophient pas la muqueuse utérine. Celle-ci subit, au contraire, une tendance à l'hyperplasie. L'endomètre reste donc favorable à une éventuelle nidation.

c) La glaire cervicale, très abondante et filante pendant la phase d'administration de l'oestrogène seul, reste évidemment perméable aux spermatozoïdes.

Ces faits expliquent que l'oubli de la "pilule" pardonne moins avec le traitement séquentiel qu'avec le traitement combiné.

3 - Effets de la méthode ininterrompue :

L'administration ininterrompue de faibles doses quotidiennes d'un progestagène seul entraîne un certain nombre de modifications au niveau

a) de la glaire cervicale : elle possède toujours les caractéristiques de la phase progestative. Elle est peu abondante, épaisse et de viscosité élevée, ce qui la rend imperméable à la pénétration des spermatozoïdes.

b) de l'endomètre : les biopsies montrent des aspects variables d'une femme à l'autre (sécrétoire irrégulier, prolifératif et même inactif).

c) des trompes : des modifications de la cinétique et de la muqueuse tubaires sont possibles mais incertaines.

d) de l'ovaire : l'action sur l'ovulation est certaine mais inconstante.

Aucune des modifications n'est constante et il est vraisemblable que l'efficacité de la méthode repose sur la somme de ces effets. Ceci explique également, par les variations individuelles de la sensibilité aux stéroïdes sexuels, les échecs de la méthode (22).

Rappelons que les traitements par progestagènes seuls ne sont pas commercialisés actuellement en France.

Les oestrogènes et les progestagènes offrent ainsi des sécurités multiples en contraception, puisqu'ils agissent au moins à trois ou quatre niveaux différents : hypophyse, ovaire, endomètre, glaire cervicale.

Quant au métabolisme des contraceptifs oraux, il est loin d'être totalement élucidé (22). Ils se fixent sur des protéines de transport plasmatique qui sont essentiellement des Alpha et des Béta-globulines.

Cette fixation semble être une activité spécifique du tissu hépatique. Les hormones oestroprogestatives sont ensuite distribuées et éventuellement transformées au niveau des organes hormono-sensibles. Leur élimination est prépondérante dans l'urine et très faible dans les fécès. Essentiellement, sous forme de glucuronides et très peu sous forme de sulfates, cette élimination

urinaire varie selon les produits, entre quatre et huit jours.

Le cycle entéro-hépatique semble jouer une part importante, tant dans le métabolisme des composés progestagènes que dans celui des oestrogènes.

III - INCIDENCES ORGANO-FONCTIONNELLES

A l'action contraceptive recherchée, on oppose un ensemble d'actions latérales indésirables. En effet, si le nombre des spécialités de contraceptifs n'a cessé de s'accroître depuis 1961, et si des modifications concernant le dosage ou la composition ont été apportées, c'est pour répondre au souci du pharmacothérapeute de réduire à l'extrême l'ensemble de ces effets secondaires ou indésirables inhérent à la prise des oestroprogestatifs, tout en conservant leur efficacité contraceptive. Ces effets secondaires sont de différents ordres : perturbations métaboliques, perturbations hématologiques, effets sur divers appareils de l'organisme féminin (22).

Les effets métaboliques concernent l'équilibre glucido-lipidique. La réalité de la perturbation du métabolisme glucidique -dans le sens d'une hyperglycémie- provoquée par la prise prolongée d'hormones contraceptives ne semble pas niable. Néanmoins, rien ne permet de préciser si elles n'entraînent que des perturbations passagères cessant avec l'arrêt du traitement, ou si elles ne font que déclencher l'apparition de diabète chez des femmes prédisposées. Quoiqu'il en soit, le diabète est une contre-indication à la prise d'hormones contraceptives.

De la même manière, l'administration de contraceptifs oraux chez des femmes n'ayant pas de prédisposition particulière à l'hyperlipidémie semble responsable d'une légère tendance hypertriglycéridémiant à court et à moyen terme et hypercholestérolémiante à long terme. Aussi le traitement par les oestroprogestatifs

paraît-il spécialement contre-indiqué dans toutes les hyperlipidémies idiopathiques caractérisées par une hyperlipidémie endogène, ces cas représentant le terrain électif des accidents vasculaires majeurs.

Les perturbations hématologiques induites par les contraceptifs oraux touchent les éléments de l'hémostase et la thrombogénèse. Il en résulte une hypercoagulabilité sanguine avec risque thrombo-embolique. Cependant, bien que le courant d'opinions en faveur de son existence se soit régulièrement enrichi au cours de la décennie écoulée, la réalité de ce risque demeure encore discutée.

Récemment, une équipe suédoise a affirmé que la plupart des femmes faisant une thrombose veineuse à l'occasion de la prise de contraceptifs y étaient en fait prédisposées par suite d'un déficit enzymatique de type fibrinolytique (10).

La fréquence des accidents thrombo-emboliques serait très faible par rapport au nombre d'utilisatrices, mais elle ne serait cependant pas négligeable puisqu'elle multiplierait par quatre ou par huit, selon les statistiques, la fréquence du risque spontané. Parmi les nombreuses localisations, les phlébites, les accidents pulmonaires et les thromboses cérébrales seraient les plus souvent rencontrées.

L'effet cardio-vasculaire concerne essentiellement l'élévation de la pression artérielle. Cette action hypertensive est imputée à la composante oestrogénique de la "pilule". Ses mécanismes ont été bien étudiés. Deux facteurs sont en cause : la rétention hydro-sodée et l'augmentation de l'activité rénine-plasmatique par hypersécrétion d'angiotensinogène. La conséquence en est une augmentation de la quantité d'angiotensine circulante dont l'action vasoconstrictive est bien connue.

Comme la "pilule" contraceptive ne détermine pas d'hypertension artérielle chez toutes les femmes ainsi traitées, il faut admettre qu'il existe chez celles qui présentent cette complication d'autres facteurs de prédisposition (16).

La préexistence d'une hypertension artérielle doit être une contre-indication formelle à l'administration de contraceptifs oraux.

Un autre effet cardio-vasculaire concernant le système veineux et imputé à la prise prolongée de la "pilule" est l'aggravation de varices préexistantes.

Sur le plan hépatique, l'administration d'oestroprogestatifs semble induire deux sortes de perturbations : d'une part une hépatite de type cholestatique (avec élévation des phosphatases alcalines et plus rarement du cholestérol) ou de type mixte (avec une franche élévation des transaminases et des phosphatases alcalines à peine augmentées) ; d'autre part, des anomalies fonctionnelles infracliniques.

Les hépaties ictériques sont rares et régressent toujours avec l'arrêt de l'administration du produit.

Au contraire, la fréquence des anomalies biologiques (et/ou histologiques) est très élevée chez les femmes faisant usage d'hormones contraceptives. Ces anomalies sont représentées surtout par une élévation modérée du taux des phosphatases alcalines et/ou des transaminases et par une diminution de l'épuration de la brome-sulfonephtaléine (B.S.P.). Elles relèveraient d'une action directe des composantes oestroprogestatives sur le foie et leur apparition dépendrait d'une susceptibilité individuelle.

Notons enfin :

- les prises de poids d'apparition progressive.

Elles sont fréquentes. Elles peuvent être liées au pouvoir anabolisant des progestatifs de synthèse quand leur posologie est élevée. Mais cet inconvénient ne s'observe pratiquement plus avec les nouveaux produits faiblement dosés. Elles peuvent aussi résulter d'une stimulation de l'appétit induite par le composé oestrogénique et cet inconvénient est possible même avec les produits faiblement dosés. Il semble que cette stimulation de l'appétit soit liée à l'élévation de l'insulinémie qu'entraîne la prise du composé oestrogénique.

- Les manifestations dermatologiques (acné, alopecies diffuses, hypertrichoses, photosensibilités, télangiectasies,...), plus fréquentes que graves et dont le principal inconvénient est en règle générale d'être inesthétiques.

- Les effets neurologiques à type de migraines et de céphalées régressant souvent après quelques mois de traitement et les conséquences psychiatriques dominées par les modifications de l'humeur de type dépressif.

- La diminution de la libido

- la vaginite mycosique

- la tension mammaire.

A côté de tous ces effets indésirables imputés aux oestroprogestatifs, reste posé le problème de leur éventuel pouvoir carcinogène.

Il concerne essentiellement les organes hormonosensibles, c'est-à-dire l'utérus, la glande mammaire et plus accessoirement l'ovaire. Les difficultés rencontrées pour résoudre ce problème sont nombreuses.

Les résultats de l'expérimentation animale ne sont qu'indicatifs et ne peuvent être appliqués à l'homme sans une rigou-

reuse analyse critique préalable. Quant aux statistiques d'études cliniques, on ne dispose pas actuellement d'un recul suffisant pour pouvoir les interpréter correctement. Elles ne deviendront significatives qu'au cours de la dernière décennie de notre siècle.

Ainsi, ni les travaux expérimentaux, ni les résultats d'études cliniques ne peuvent, en l'état actuel des choses, apporter une réponse formelle à la question de savoir si les contraceptifs oraux sont ou ne sont pas carcinogènes chez la femme.

Cependant, d'après les diverses études prospectives et rétrospectives dont on dispose à ce jour, il semblerait que les contraceptifs oraux n'aient pas d'action carcinogène au niveau de l'utérus (qu'il s'agisse de l'épithélium parvimenteux exocervical, de la muqueuse endocervicale ou de l'endomètre) (22).

Rappelons que les oestrogènes exercent, par l'intermédiaire de l'activation des acides nucléiques, une stimulation proliférative sur les tissus hormono-récepteurs, tandis que les progestagènes ont au contraire pour effet l'arrêt de cette prolifération, avec évolution vers la différenciation lutéale.

Ainsi, pour ce qui concerne les contraceptifs, peut-on distinguer les médicaments séquentiels à dominante oestrogénique des associations oestroprogestatives combinées, dans lesquelles le progestatif exerce une action anti-oestrogène importante qui neutralise le plus souvent le pouvoir oestrogénique. Cette distinction a suscité de la part de certains auteurs (KAISER et BRULE notamment) des prises de position avancées.

Par contre, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer qu'au niveau de la glande mammaire les contraceptifs oraux, quels qu'ils soient, ne provoquent pas de cancer. Le déséquilibre hormonal créé par ces derniers pourrait, tout au plus, agir au niveau de lésions préexistantes en accélérant en particulier la prolifération des cellules cancéreuses.

En conclusion, les études les plus sérieuses entreprises à ce jour ne sont pas parvenues à démontrer que la "pilule" contraceptive soit capable de provoquer le cancer de l'un ou l'autre des organes hormono-sensibles.

Toutefois, si le pouvoir carcinogène des contraceptifs oraux semble inexistant au niveau de l'appareil génital féminin, peut-on parler à plus forte raison d'un pouvoir carcinogène au niveau des autres organes ? Les constatations cliniques de ces dernières années à propos de la "pilule" et de l'hépatome bénin suscitent beaucoup d'intérêt et de nouvelles publications ne cessent de paraître. S'agit-il d'une simple coïncidence ou d'une relation de cause à effet ?

CHAPITRE QUATRIEME

H E P A T O M E B E N I N E T " P I L U L E "

- o -

I - REVUE DE LA LITTERATURE

En 1972, E. HORWATH et collaborateurs rapportent dans la revue DIGESTION (21) l'observation d'une femme de 28 ans porteuse d'un hépatome bénin. Elle consommait des contraceptifs oraux depuis 7 ans.

En 1973, J.K. BAUM et collaborateurs (2) groupent sept observations recueillies sur cinq années, d'adénome solitaire du foie survenant chez des femmes qui toutes faisaient usage de la "pilule".

Par la suite, trois autres cas isolés ont été décrits séparément par CONTOSTAVLOS en 1973 (9), KELSO (24) et KNAPP et RUEBNER (25) en 1974.

A la même date, TRUMAN MAYS et collaborateurs rapportent dans l'AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY (30) trois cas de femmes sous contraceptifs oraux ayant présenté des tableaux cliniques semblables aux cas rapportés par leurs prédécesseurs. En outre, dans leurs cas, l'étude anatomique de ces tumeurs a permis de les identifier comme des nodules hépatiques hyperplasiques distincts des formes précédemment décrites et de proposer une théorie étiopathogénique.

La même année, Outre-Manche, J.P. O'SULLIVAN et R.P. WILDING (34) font état des trois premières observations anglaises et en France A. BISSON et collaborateurs publient en octobre 1974 un article se rapportant à l'observation d'un cas identique (4).

C'est donc au total une série de 18 observations de femmes consommant la pilule et porteuses d'un adénome du foie qui ont été décrites depuis 1972.

L'hépatome bénin, tumeur classiquement rare, a vu par conséquent sa fréquence s'élever brusquement depuis quelques années. Et il est remarquable de constater que ces tumeurs atteignent électivement des femmes jeunes utilisant (ou ayant utilisé) des drogues contraceptives.

Cette association ayant fait l'objet d'une dix-neuvième observation -la nôtre- il nous a paru intéressant de faire une étude récapitulative des divers cas mentionnés dans la presse mondiale et d'en confronter les éléments avec ceux de notre observation, décrite dans le chapitre 1 de ce travail.

L'étude des différents cas de la littérature et de notre cas personnel, concernant ces adénomes hépatiques, permet de constater les points suivants (Tableau I) : voir page suivante

1° / La fréquence des hépatomes bénins a considérablement augmenté. Alors que le nombre des cas publiés était très faible avant 1972, 18 cas, plus le cas que nous rapportons, ont été signalés depuis cette date, c'est-à-dire en l'espace de trois ans.

2° / Tous les cas rapportés depuis 1972 concernant des femmes jeunes, dont la moyenne d'âge se situe environ à 31 ans, sans antécédents particuliers en dehors de la prise de contraceptifs oraux pendant une durée allant, suivant les cas, de 6 mois à 8 ans.

AUTEURS	AGE	CONTRACEPTIF ORAL { COMPOSITION DUREE DE LA PRISE	TABLEAU CLINIQUE	MOYENS DE DIAGNOSTIC	INTERVENTION	EVOLUTION	FORME ANATOMO- PATHOLOGIQUE
BAUM 1	26	NORETHYNODREL/M 2 ANS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE GAUCHE EN URGENCE	BONNE APRES 5 ANS	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE GAUCHE 4,5 cm de diam.
BAUM 2	27	DIMETHISTERONE/EE Non précisée	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE EN URGENCE	DECES (HEMORRA- GIE)	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 12 cm de diam.
BAUM 3	25	INCONNUE 6 ANS	MASSE SOUS-COSTALE GAUCHE	EXPLORATION	EXERESE D'UNE TUMEUR PEDICULEE	BONNE	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE GAUCHE 12x6x9 - 500 g
BAUM 4	25	NORGESTREL/EE 6 MOIS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE EN URGENCE	BONNE APRES 2 MOIS	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT
BAUM 5	29	NORETHYNODREL/M 5 ANS	MASSE SOUS-COSTALE DROITE	EXPLORATION	BIOPSIE et EXERESE LIMITEE A LA TUMEUR	BONNE APRES 3 ANS	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 12 cm de diam.
BAUM 6	30	INCONNUE 7 ANS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE EN URGENCE	BONNE APRES 15 MOIS	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 18 x 17 cm
BAUM 7	39	NORETHYNODREL/M 7 ANS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE EN URGENCE	INSUFFISAN- CE HEPATIQUE	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 10 cm de diam.
TOSTAVLOS 8	37	NORGESTREL/EE PLUSIEURS ANNEES	HEMOPERITOINE	NECROPSIE		DECES (AVANT 1'IN- TERVENTION)	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 15 cm de diam.
WORTH 9	28	NORETHISTERONE/M 7 ANS	MASSE SOUS-COSTALE DROITE DOULOUREUSE	EXPLORATION	HEPATECTOMIE DROITE "A FROID"	INCONNUE	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 15x12x6 - 870 g
KELSO 10	36	NORGESTREL/EE 5 ANS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	1) SUTURE HEMOSTATIQUE et EXERESE LIMITEE A LA TUMEUR 2) HEPATECTOMIE DROITE	DECES	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT
KNAPP 11	33	NORETHISTERONE/M PLUSIEURS ANNEES	DOULEUR SOUS-COSTALE DROITE	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE et CHOLECYSTEC- TOMIE "A FROID"	DECES (SURINFECTION)	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 16 x 17 x 5 cm
SULLIVAN 12	34	LYNESTRENOL/M ETHYNODIOL/M NORETHISTERONE/M 4 ANS	MASSE SOUS-COSTALE DROITE	LAPAROTOMIE et BIOPSIE puis EXPLORATION	EXERESE LIMITEE A LA TUMEUR	BONNE APRES 4 ANS	HAMARTOME DU LOBE DROIT 7,5 cm de diam.
SULLIVAN 13	35	NORETHISTERONE/M 5 ANS	MASSE EPIGASTRIQUE	LAPAROTOMIE	SIMPLE BIOPSIE	BONNE APRES 3 MOIS	HAMARTOME DU LOBE GAUCHE 10 x 10 cm
SULLIVAN 14	51	NORETHISTERONE/M 8 ANS	DECOUVERTE FORTUITE	CHOLECYSTEC- TOMIE puis EXPLORATION	EXERESE LIMITEE A LA TUMEUR	BONNE APRES 2 MOIS	HAMARTOME DU LOBE DROIT 5 x 5 cm
BISSEON 15	24	NORETHISTERONE/EE NORGESTREL/EE 18 MOIS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE puis EXPLORATION	1) SUTURE HEMOSTATIQUE 2) HEPATECTO- MIE DROITE	BONNE	ADENOMATOSE MULTIPLE DU LOBE DROIT 2 à 5 mm de diam et une de 3 cm
MAYS 16	42	NORETHYNODREL/M 5 ANS	DOULEUR SOUS-COSTALE DROITE	EXPLORATION et BIOPSIE	HEPATECTOMIE DROITE "A FROID"	BONNE APRES 2 ANS	HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE DU LOBE D. 757 g
MAYS 17	26	NORETHYNODREL/M 7 ANS	HEMOPERITOINE	LAPAROTOMIE	1) SUTURE HEMOSTATIQUE 2) HEPATECTOMIE DROITE	BONNE APRES 1 AN	HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE DU LOBE D. 10cm de diam. 1275
MAYS 18	25	NORETHYNODREL/M 5 ANS	HEMORRAGIE INTRA - HEPA- TIQUE et COLLAPSUS	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE GAUCHE EN URGENCE	BONNE APRES 5 ANS	HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE DU LOBE G. 7cm de diam. 1150
CAS PERSONNEL 19	25	NORGESTREL/EE 5 ANS	MASSE DANS LE FLANC DROIT	LAPAROTOMIE	HEPATECTOMIE DROITE et CHOLECYSTECTO- MIE "A FROID"	BONNE APRES 8 MOIS	ADENOME SOLITAIRE DU LOBE DROIT 11x11x6,5 - 540 g

M = MESTRANOL

EE = ETHINYL-OESTRADIOL

Ces contraceptifs oraux sont tous à base d'oestroprogestatifs de synthèse, et parmi leurs composantes, on retrouve :

- pour les progestagènes

. 1e NORETHYNODREL	6 fois
. 1a NORETHYSTERONE	6 fois
. 1e NORGESTREL	4 fois
. 1a DIMETHISTERONE	1 fois
. 1e LYNESTRENOL	1 fois
. 1'ETYNODIOL	1 fois

- pour les oestrogènes

. 1e MESTRANOL	13 fois
. 1'ETHINYL-OESTRADIOL	6 fois

Il est cependant à noter que d'une part certaines patientes ont utilisé plusieurs types de pilule et d'autre part, dans les cas 3 et 6 décrits par J.K. BAUM, le nom des produits consommés n'a pas été précisé.

Il est également impossible de préciser dans les cas rapportés si la contraception était suivie au moment de l'intervention ou ancienne.

5°/ Ces hépatomes bénins se sont révélés de diverses façons et de manière souvent dramatique.
L'on note, en effet, parmi les cas décrits :

- . 10 tableaux de syndrome abdominal aigu avec violente douleur sous-costale irradiant à tout l'abdomen et accompagnée d'un état de choc sévère.
- 9 de ces cas étaient la traduction d'un hémopéritoine grave, apparu de manière brutale et inopinée et le dernier cas (29) correspondait à une hémorragie intra-hépatique sous-capsulaire, ayant disséqué cet organe en deux parties.

- . 5 cas de tuméfaction localisée soit dans la région épigastrique, soit au niveau d'un hypochondre, soit au niveau du flanc ou de la fosse iliaque droite.

. 3 cas révélés par une douleur de l'hypochondre droit. Une fois, elle est associée à une masse palpable.

. 1 cas découvert fortuitement lors d'une cholécystectomie.

Remarquons la fréquence particulièrement élevée des hémopéritoïnes.

4°/ Le diagnostic positif de ces tumeurs bénignes a été porté en deux étapes ; d'abord le diagnostic de tumeur hépatique et ensuite le diagnostic de sa nature.

a) La mise en évidence de la tumeur hépatique fut différente selon qu'il s'agissait ou non d'une urgence.

„En cas d'urgence, c'est-à-dire dans tous les cas de syndrome abdominal aigu où l'intervention chirurgicale primait sur toutes les investigations, la tumeur hépatique fut constatée et affirmée à la laparotomie.

„Dans les cas moins dramatiques d'une masse sous-costale, épigastrique ou d'une douleur de l'hypochondre droit, le diagnostic a été fait grâce à une exploration plus approfondie, en particulier

- par l'examen clinique permettant la découverte d'une masse mobile et isolée, d'une hépatomégalie ou d'une douleur réveillée par la palpation ;

- par l'examen radiologique du tube digestif et essentiellement par l'artériographie sélective du tronc coeliaque permettant de confirmer le siège de la tumeur et d'éliminer la malignité ;

- par la scintigraphie à l'or radioactif

- et par la laparoscopie qui a permis de visualiser la tumeur et de la rattacher à son origine.

b) La seconde étape du diagnostic concernant la nature de la tumeur est l'étude anatomo-pathologique portant soit sur la biopsie à l'aiguille sous laparoscopie, ou plutôt sur la biopsie chirurgicale de la pièce opératoire étant donné le risque hémorragique de ces tumeurs, soit sur la pièce opératoire. Trois P.B.F. ont ainsi été réalisées.

5° / Le traitement chirurgical a été adapté en fonction du tableau clinique :

. Dans les 10 cas particulièrement dramatiques de syndrome douloureux abdominal aigu accompagné d'un état de choc, le chirurgien a procédé soit à une suture hémostatique (3 fois) complétée par la résection tumorale et/ou par l'hépatectomie lobaire, soit d'emblée à une lobectomie en urgence (6 fois).

Une fois la patiente est décédée avant l'intervention.

. Dans 8 autres cas, il a été pratiqué soit une hépatectomie lobaire "à froid" (4 fois), soit une simple résection de la tumeur (4 fois).

. Dans 1 seul cas, l'intervention s'est limitée à la simple biopsie de la tumeur.

6° / L'évolution n'a pas toujours été favorable

a) Après lobectomie (13 fois dont 12 lobectomies droites) les suites ont été

- simples dans 8 cas ;
- compliquées 1 fois d'insuffisance hépatorenale constatée dans les suites immédiates, puis d'une insuffisance hépatique persistante deux mois après l'intervention ;
- soldées de 3 décès par complication hémorragique ou septique ;
- inconnues une fois.

b) l'évolution, dans les 4 cas de résection tumorale simple (dont une tumeur pédiculée), a toujours été favorable.

c) dans 1 cas où l'intervention s'est limitée à une ponction biopsie de la tumeur, l'évolution se maintenait également favorable après trois mois. Il est intéressant de remarquer que l'interruption de la prise de contraceptifs ait pu peut-être stopper voire faire régresser le développement de la tumeur.

d) dans 1 cas, la malade est décédée avant l'intervention.

En somme, il faut noter 4 décès sur 14 cas.

7° / L'étude anatomo-pathologique

L'étude anatomo-pathologique de ces tumeurs n'est pas aisée. Si les tableaux cliniques sont comparables, par contre les descriptions histologiques revêtent des terminologies variées. Tandis que certains auteurs parlent d'adénome hépatique, d'autres préfèrent le terme d'hamartome ou d'hyperplasie nodulaire focale. Aucune description complète n'a été faite et ces différentes entités rapportées ne constituent que des images d'un même processus pathologique vu par des observateurs différents. Une comparaison minutieuse des descriptions histologiques des uns et des autres retrouve à quelques détails près les mêmes éléments chez tous les auteurs.

Les diverses descriptions peuvent être classées sous trois modalités : adénome, hyperplasie nodulaire, hamartome.

A - LES AUTEURS QUI ONT RAPPORTE LES PREMIERS CAS DE "TUMEUR HEPATIQUE ET CONTRACEPTIFS ORAUX" PARLENT D'ADENOME HEPATIQUE OU D'HEPATOME BENIN. Cette dénomination serait définie par les caractères suivants :

1 - Présence d'une capsule séparant nettement la tumeur du tissu hépatique avoisinant et constituant un plan de clivage chirurgical.

2 - Présence dans la tumeur d'hépatocytes de morphologie

normale, sans anomalie nucléaire, parfois de petite taille et disposés en travées.

3 - Absence ou rareté des canaux biliaires.

4 - Absence d'espaces de KIERNAN et de veines centrolobulaires, donc absence d'architecture lobulaire hépatique.

5 - A ces caractères il faut ajouter la présence d'une vascularisation pouvant être modérée ou très riche. Cette vascularisation riche fut dénommée par les anglo-saxons "peliose hépatique". Elle correspond à une prolifération vasculaire faite de nombreux petits vaisseaux sanguins dilatés, parfois thrombosés et situés entre les travées hépatocytaires. Elle serait peut-être à l'origine de ruptures et des hémorragies intrapéritonéales.

Ces différents caractères histologiques sont retrouvés dans les descriptions de BAUM et Collaborateurs (2), CONTOSTAVLOS (9), HORWATH et Collaborateurs (21), KELSO (24), KNAPP et RUEBNER (25). Ces auteurs font également référence à la description d'EDMONSON dans le fascicule "Tumors of the Liver" de l'Armed Forces Institute of Pathology (12).

B - DANS LA MEME ANNEE(1974), MAYS E.T., CHRISTOPHERSON W.M. ET BARROW G.H. (30) RAPPORTENT TROIS CAS DE MASSE HEPATIQUE SOLITAIRE chez des jeunes femmes consommant des contraceptifs oraux. Ces auteurs, malgré la ressemblance clinique de leurs cas avec ceux déjà rapportés sur l'adénome hépatique, conclurent que ces masses tumorales représentaient des hyperplasies nodulaires focales plutôt que des adénomes vrais.

Ces hyperplasies nodulaires focales seraient définies, d'après les auteurs, par les caractères suivants :

1 - Aspect nodulaire de la masse tumorale avec limites bien nettes, mais sans capsule.

2 - Disparition de l'architecture lobulaire hépatique :

pas d'organisation autour d'une veine centrale, pas d'espace porte.

3 - Cellules hépatiques d'apparence normale disposées en travées ou en nappes, parfois de petite taille dans les zones de régénération, mais sans anomalie nucléaire ni mitose.

4 - Pas de canaux biliaires ni de cholestase dans les nodules qu'ils qualifient de régénération, mais certaines ébauches de petits canaux biliaires ont été notées à la périphérie de ces zones.

5 - Présence , de modifications vasculaires avec

- . des veines aux parois fines
- . des lacs sanguins dans un cas
- . une phlébite de la veine porte
- . différents stades de thrombose avec obturation plus ou moins complète des lumières vasculaires
- . des zones d'infarctissement et de nécrose.

- . de cellules de KUPFFER
- . d'infiltration lymphocytaire dans les septa fibreux et dans un cas, présence d'éosinophiles.

C - A CES DEUX TYPES DE DESCRIPTION : ADENOME HEPATIQUE ET HYPERPLASIE NODULAIRE FOCAL EST VENUE S'AJOUTER LA DESCRIPTION
des deux auteurs anglais O'SULLIVAN et WILDING (34) à propos d'hamartome hépatique et contraceptifs oraux. Ces auteurs rapportent trois cas cliniquement semblables aux cas précédents mais qui en diffèrent histologiquement par certains points. Les caractères histologiques de ces hamartomes, tels qu'ils sont décrits, sont définis par :

1 - l'existence de masses bien circonscrites dans les trois cas. Une seule masse était par contre encapsulée.

2 - La constitution nodulaire de chacune de ces masses. Ces nodules sont de taille différente et séparés par des travées fibreuses.

3 - Des cellules hépatiques normales et disposées en travées.

4 - La nette prolifération des canaux biliaires dans les septa fibreux, sans signes de rétention biliaire.

5 - Des modifications vasculaires avec présence de vaisseaux dilatés et de thrombose et une infiltration lymphocytaire au niveau de l'espace porte trouvée dans deux cas.

Après avoir décrit ces lésions histopathologiques, O'SULLIVAN et WILDING se demandent si les différences entre leurs cas et ceux rapportés antérieurement ne sont pas surtout d'ordre terminologique.

En effet, il n'existe pas beaucoup de différences entre les trois entités histopathologiques décrites : adénome hépatique, hyperplasie nodulaire focale et hamartome. Les nuances rapportées par les uns et omises par d'autres peuvent être négligées pour ne retenir que leurs caractères essentiels de tumeurs hépatiques bénignes affectant essentiellement le parenchyme hépatocytaire et dont les relations avec les contraceptifs oraux sont à définir.

II - COMMENTAIRES

L'étude et la comparaison des dix-huit observations précitées avec notre cas personnel permet d'inclure en tous points ce dernier dans l'ensemble des cas rapportés par la littérature.

- Notre observation concerne une jeune femme sous contraceptifs oraux depuis plusieurs années.

- le tableau clinique peut être rapproché des 4 cas dans lesquels le seul signe d'appel a été la découverte d'une masse abdominale par la patiente.

Ceci nous permet, en tenant compte de tous les cas (Tableau II), de constater que :

(	:	:	:	:	:	)				
(	TABLEAU	:	HEMOPERITOINE	:	MASSE	:	DOULEUR	:	DECOUVERTE	)
(	:	:	ou	:	:	:	:	:	:	)
(	CLINIQUE	:	HEMORRAGIE	:	ABDOMINALE	:	ABDOMINALE	:	FORTUITE	)
(	:	:	SOUS-CAPSULAIRE:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	NOMBRE	:	10	:	5	:	3	:	1	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	:	:	

. 10 cas soit 53 % se sont manifestés par un syndrome douloureux abdominal aigu avec état de choc. La tumeur se manifeste donc dans plus de la moitié des cas par une hémorragie gravissime intrapéritonéale ou intra-hépatique ;

. 5 cas soit 26 % se sont révélés par une masse abdominale découverte par la malade elle-même ou par son médecin ;

. 3 cas soit 16 % par une douleur sous-costale ;

. enfin, 1 cas soit 5 % est découvert fortuitement lors d'une intervention chirurgicale abdominale.

- Dans le cas de notre observation personnelle, la masse tumorale n'a pas fait l'objet d'investigations très approfondies et c'est la laparoscopie, complétée par la laparotomie exploratrice qui ont précisé le diagnostic.

En tenant compte de tous les cas, la démarche diagnostique se résume à une laparotomie dans 53 % des cas, c'est-à-dire dans tous les cas d'urgence. Dans les autres cas, soit 47 %, la démarche diagnostique a été classique (examens clinique, biologique, radiologique, scintigraphique, laparoscopique et biopsique).

- Le traitement chez notre patiente fut une hépatectomie droite en un seul temps. Les suites opératoires ont été favorables.

Ceci nous permet, en intégrant tous les résultats et en fonction de la méthode thérapeutique appliquée, de conclure que (Tableau III) :

1° / . 10 hépatectomies ont été pratiquées d'emblée ,
soit 53 % ;

. 3 sutures hémostatiques primitives, soit 16 % ont
été réalisées, suivies dans un deuxième temps d'une hépatectomie ;

. Dans 4 cas, la chirurgie s'est limitée à l'exé-
rèse simple de la tumeur ;

. Dans 1 cas, seule une biopsie a été réalisée ;

. 1 décès est intervenu avant tout geste thérapeu-
tique.

2° / Les résultats thérapeutiques obtenus dépendaient
moins de la méthode appliquée (hépatectomie d'emblée, résection
limitée à la tumeur, intervention en deux temps) que des complica-
tions.

En effet, qu'il s'agisse des 2 décès survenus après
hépatectomie d'emblée, du décès après chirurgie en deux temps ou de
celui survenu avant l'intervention, une complication est toujours en
cause : mort par hémorragie et choc dans 3 cas et par complication
septique dans le quatrième cas.

Dans un cas, une insuffisance hépatique est apparue.

Les meilleurs résultats (100 %) obtenus après exérèse
simple de la tumeur sont dus à l'absence de complications chez ces
patientes.

3° / Devant ces types de malades, le geste thérapeutique
ne peut pas être codifié. Il doit être adapté à chaque cas et à
chaque circonstance. Le chirurgien est seul juge.

L'intervention d'urgence s'impose devant un hémopé-
ritoine. Elle doit avoir un double but de diagnostic et d'hémostase.

L'hémostase est réalisée

- soit par une suture appuyée complétée secondairement par une résection,
- soit par une exérèse d'emblée limitée ou élargie à un lobe hépatique.

4°/ Dans les résultats globaux on note 4 décès sur 19 soit 21 % des cas d'hépatome bénin et 1 cas soit environ 5 %, d'insuffisance hépatique sévère post-opératoire. Aussi, bien qu'il s'agisse de tumeur bénigne, le pronostic et l'évolution ne sont pas toujours "bénins".

- Les caractères anatomo-pathologiques de la pièce de résection hépatique de notre malade entrent dans le cadre des entités déjà décrites dans la littérature.

Macroscopiquement, il s'agit d'une volumineuse masse tumorale, bien limitée par rapport au tissu hépatique avoisinant, unique et de couleur plus claire que le foie normal.

Microscopiquement, elle ressemble à la description des adénomes hépatocytaires. Elle se distingue toutefois des hépatomes bénins classiques par sa structure organoïde, pourvue d'une architecture lobulaire (veines centrolobulaires, espaces de KIERNAN, système biliaire).

Il n'y a pas de prolifération vasculaire prépondérante comme il est rapporté dans tous les cas où une étude anatomo-pathologique a été faite. L'atteinte mésenchymateuse est minime.

Nous devons souligner, en concluant ce chapitre, que, si l'association entre contraceptifs oraux et adénome hépatique a été rapportée 19 fois et si ces tumeurs sont comparables cliniquement et macroscopiquement, par contre, les descriptions histologiques ne sont pas strictement identiques et il existe, suivant les

auteurs, des nuances structurales.

En effet, parmi les 19 cas, 5 entités dont les limites ne sont pas distinctes ont été décrites :

- adénome hépatique
- Hamartome
- Hyperplasie nodulaire focale
- Adénome multiple
- Adénome organoïde.

La différence entre ces diverses dénominations tient à la présence ou non des éléments suivants et à leur importance :

- Capsule
- Structure lobulaire organoïde
- Structure canalaire (arbre biliaire)
- Prolifération vasculaire
- Prolifération mésenchymateuse.

Toutefois, quelle que soit la nuance histologique ou la dénomination attribuée, le problème posé reste le même, à savoir le rapport possible de ces "adénomes" avec la pilule.

III - PROBLEMES THEORIQUES ET PRATIQUES

Cette étude nous a permis de découvrir une entité nouvelle : "l'adénome hépatique sous pilule".

Totalement inconnue jusqu'à ces trois dernières années, elle soulève brusquement de nombreux problèmes, à la fois théoriques et pratiques.

A - PROBLEMES THEORIQUES

Y a-t-il une relation entre l'usage prolongé d'hormones oestroprogestatives et la genèse de l'hépatome bénin ?

Plusieurs constatations plaident en faveur de ce rapport :

- Sur le plan clinique, on constate l'augmentation parallèle de la fréquence des adénomes hépatiques et de l'usage de la pilule, l'adénome hépatique étant classiquement une tumeur rare.

Chez les 19 patientes porteuses d'hépatome bénin, les seuls antécédents communs de la prise de contraceptifs oraux pendant une longue période allant, suivant les cas, de 6 mois à 8 ans, donnent à penser que les hormones oestroprogestatives puissent jouer un rôle étiologique.

- Sur le plan de l'expérimentation animale il a été constaté que

1°/ de petites doses d'oestrogènes stimulent la régénération du foie du rat (1).

2°/ un oestrogène de synthèse, l'éthinyl-oestradiol, peut induire le développement de tumeurs du foie chez le rat (7).

3°/ La transplantation de tumeurs testiculaires (15) ou ovariennes granulaires chez des souris peut faire apparaître des lésions semblables à la "peliose" (46).

- Sur le plan anatomique, des modifications

hépatocytaires et canaliculaires ultrastructurales ont été décrites. Elles font état de la présence d'un polymorphisme mitochondrial (avec mitochondries géantes, lamelles mitochondriales) et d'une hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse (35).

D'autres faits tendent par contre à infirmer le rôle des oestroprogestatifs dans la genèse de l'hépatome :

- Sur le plan de l'expérimentation animale, après avoir noté dans un premier temps l'apparition de tumeurs du foie induites par l'éthinyl-oestradiol chez le rat, cette remarque a été secondairement infirmée (7).

- Sur le plan anatomique, les fines modifications de structure décelées par la microscopie électronique ne sont pas spécifiques et peuvent apparaître dans des circonstances différentes de l'usage prolongé d'hormones contraceptives. L'étude ultramicroscopique ne permet par conséquent aucune conclusion (21).

- Sur le plan chimique, une large revue des interactions entre le foie et les hormones femelles, et spécialement les contraceptifs oraux, ne fait aucune mention du développement d'hépatomes bénins (49).

En conclusion, rien ne permet de savoir si la découverte d'adénomes hépatiques chez des jeunes femmes sous "pilule" n'est qu'une simple coïncidence ou s'il existe une véritable relation de cause à effet.

Quoiqu'il en soit, la connaissance de ce nouveau cadre nosologique a fait rebondir la discussion étiopathogénique de l'hépatome bénin.

Plusieurs facteurs étiopathogéniques étaient brièvement discutés dans la littérature :

- WARVI note que les tumeurs bénignes du foie sont

habituellement rencontrées chez l'enfant (45). TRUMAN MAYS et collaborateurs rappellent le cas d'une fillette de 13 mois (13).

- BOCKUS (5) signale que la cirrhose est habituellement associée à des hépatomes bénins, notamment quand ils sont multiples. Ils représentent des exemples de nodules hyperplasiques régénératifs.

- FRANKLIN et DOWNING (17) mentionnent l'origine congénitale à partir de restes embryonnaires hépatiques et parmi d'autres facteurs, le facteur hormonal.

Plus récemment,

- BAUM et collaborateurs (2) rapportent dans THE LANCET qu'après avoir revu les préparations histologiques et l'histoire clinique de leurs patientes, il n'existe aucune évidence de cirrhose, d'hépatite ou d'étiologie congénitale.

- En se basant sur les modifications observées en microscopie électronique, d'autres auteurs accordent aux contraceptifs oraux un rôle d'inducteurs enzymatiques au niveau du réticulum endoplasmique lisse (29). L'hyperactivité enzymatique ainsi créée serait responsable de l'hypertrophie de ce réticulum et potentialiserait le pouvoir oncogène de certains produits, probablement en accroissant leur conversion en métabolites toxiques (42).

- TRUMAN MAYS (30) évoque une origine vasculaire : les contraceptifs oraux seraient responsables de modifications vasculaires qui seraient à l'origine des nodules d'hyperplasie focale.

En conclusion, malgré la multiplication des hypothèses soulevées, il est impossible d'être formel quant au rôle réel des associations oestroprogestatives dans la genèse des tumeurs bénignes du foie et d'autres études sont nécessaires.

Néanmoins, on est amené à penser qu'une relation de cause à effet est possible.

C'est en effet dans le foie que sont métabolisées les hormones oestroprogestatives. L'hépatocyte est responsable de leur dégradation sous forme de métabolites inactifs éliminés essentiellement dans l'urine.

Physiologiquement, cette fonction d'épuration concerne d'infimes quantités hormonales tout au long du cycle menstruel. Au moment des deux pics hormonaux des 14^e et 26^e jours, ces quantités restent tout de même très faibles.

Par contre, lors d'un traitement oestroprogestatif à visée contraceptive, bien que les pilules soient actuellement faiblement dosées, les quantités hormonales soumises à la dégradation par le foie sont beaucoup plus élevées. Pendant 20 à 22 jours par mois, l'hépatocyte doit journallement métaboliser des doses d'oestrogènes et de progestagènes bien supérieures aux doses physiologiques.

La prise ininterrompue de la "pilule" pendant plusieurs mois ou années pourrait ainsi conduire à un "surmenage" des cellules hépatiques dans leur fonction de détoxication. Le foie serait soumis à une hyperactivité pour tenter de neutraliser l'apport excessif et permanent des substances exogènes représentées par les oestrogènes et les progestagènes de synthèse.

Pour répondre à ces exigences nouvelles, on conçoit que la glande hépatique puisse répondre par une hypertrophie de son organe. Cette tumeur bénigne serait grossièrement organoïde mais ne conduirait pas à une structure fonctionnelle.

Cette néoformation répond-elle effectivement à un processus d'adaptation de la fonction hépatique à des exigences nouvelles ?

D'autres mécanismes étiopathogéniques peuvent toutefois être proposés :

Cette néoformation est-elle la conséquence d'un effet hépatotoxique propre à l'une ou à l'autre des composantes oestro-progestatives, quand ces dernières sont utilisées de façon continue et pendant une longue période ? Rappelons que ces composantes ne sont que des produits de synthèse.

Existerait-il une prédisposition particulière chez certaines femmes sous "pilule" ? L'usage prolongé de contraceptifs oraux favoriserait-il le développement d'une ébauche dysembryoplasique latente ?

En fait, le problème de la connaissance à long terme des effets de la "pilule" reste posé non seulement au niveau des organes hormono-sensibles, mais encore sur d'autres organes et spécialement sur le foie qui a la lourde charge de sa dégradation.

Cette nouvelle question, qui vient s'ajouter aux précédentes concernant les effets nocifs de la "pilule", suscitera sans nul doute de nouvelles recherches cliniques et expérimentales visant à mieux connaître la chimie et le mécanisme d'action de ces hormones sur l'ensemble de l'organisme féminin.

B - PROBLEMES PRATIQUES

Bien que le lien entre tumeur hépatique bénigne et contraceptifs oraux ne puisse être considéré comme prouvé, et bien que l'incidence statistique de cette association soit très faible en comparaison des millions de femmes sous "pilule", la connaissance de ce nouveau cadre nosologique mérite une large diffusion.

Il pose, en effet, un problème à la fois au praticien, au gynécologue et au chirurgien général.

1° / Pour le praticien

Le problème posé est celui de la responsabilité de la prescription et de la surveillance accrue des femmes consommant la "pilule" pendant de longues périodes.

Avant la prescription d'inhibiteurs de l'ovulation, il serait peut-être sage de vérifier, outre l'absence des contre-indications classiques, le bon état des fonctions hépatiques et d'éliminer les patientes ayant subi une intervention chirurgicale sur cet organe.

Parmi les moyens classiques de surveillance des femmes traitées par les contraceptifs oraux, représentés

- sur le plan biologique par le dosage à jeun de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides et des lipides totaux,

- sur le plan clinique, par la prise de la tension artérielle et du poids, par le contrôle de l'état veineux et celui du bon équilibre psychique,

Le praticien devrait systématiquement faire figurer l'examen clinique de l'abdomen à la recherche d'une éventuelle hépatomégalie ou d'une masse sous-costale, épigastrique ou de localisation abdominale quelconque, douloureuse ou non, mobile ou fixé.

2° / Pour le gynécologue

C'est à lui qu'incombe le dépistage des tumeurs génitales et mammaires.

Avant de prescrire un contraceptif oral et par la suite lors des visites périodiques de contrôle, son rôle est de dresser un bilan complet de l'état local et général de la consultante .

L'examen soigneux des glandes mammaires et les

frottis vaginaux et cervicaux réalisés annuellement permettent d'évaluer la tolérance locale aux oestroprogestagènes de synthèse et de dépister le développement d'une masse tumorale cancéreuse ou non.

Parallèlement, le gynécologue devrait surveiller périodiquement sa patiente de manière étroite sur le plan général et particulièrement dans un but de dépistage d'un éventuel processus tumoral au niveau du foie.

3° / Pour le chirurgien général

L'éventualité d'une complication brutale de l'hépatome bénin se pose très rarement. Toutefois, dans cette circonstance qui peut devenir d'actualité, un double problème se pose au chirurgien général : le choix du moment et celui du type de l'intervention.

- le choix du moment de l'intervention :

Devant un hémopéritoine aigu, l'intervention d'urgence s'impose. Il s'agit d'un état gravissime où la vie de la malade est en jeu et où chaque minute compte.

Devant les cas moins dramatiques, le moment de l'intervention doit être tout de même précoce en raison de la survenue possible d'accidents.

- le choix du type de l'intervention :

Il faut stopper l'hémorragie et enlever la tumeur. Le geste thérapeutique ne peut être codifié d'avance et il appartient donc au chirurgien d'adapter le type d'intervention à chaque cas après avoir évalué les possibilités et les risques.

Les problèmes posés au chirurgien tiennent essentiellement au caractère particulièrement vascularisé de la plupart de ces tumeurs. Une exérèse rapide semble donc toujours justifiée d'autant qu'une reprise hémorragique peut survenir à tout moment.

C O N C L U S I O N S

- o -

L'hépatome bénin ou adénome solitaire du foie est une tumeur rare.

Sa fréquence s'est brusquement élevée depuis ces trois dernières années avec la publication de dix neuf observations par des auteurs américains, anglais et français.

Ces dix neuf cas ont été rencontrés chez des femmes jeunes, sans antécédents pathologiques et en bonne santé. Toutes faisaient usage de contraceptifs oraux depuis plusieurs mois ou plusieurs années.

L'adénome hépatique s'est révélé le plus souvent de manière dramatique par un syndrome abdominal aigu accompagné d'un collapsus. La laparotomie pratiquée en urgence a révélé l'existence d'un hémopéritoine provoqué par la rupture d'une tumeur hépatique très vascularisée.

Le traitement de l'hépatome bénin est toujours chirurgical. Il consiste, le plus souvent, en une hépatectomie lobaire.

La mortalité de ces tumeurs "bénignes" est élevée puisque quatre décès ont été rapportés sur dix neuf observations.

Bien que la relation entre la "pilule" et l'adénome hépatique ne repose sur aucune preuve scientifique, les conséquences pratiques de cette nouvelle entité nosologique s'adressent

- au médecin praticien et au gynécologue : l'examen clinique de l'abdomen, à la recherche d'une éventuelle masse de localisation quelconque, doit figurer parmi les classiques critères de surveillance d'une femme utilisant la "pilule" de manière prolongée.

- au chirurgien général : la survenue chez une

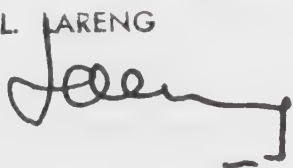
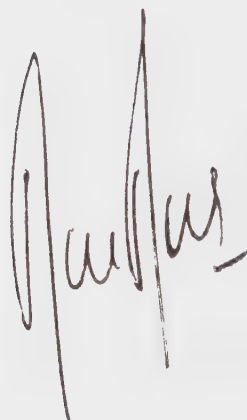
Jeune femme d'un syndrome douloureux aigu abdominal accompagné d'un état de choc fait en premier lieu évoquer la rupture d'une grossesse extra-utérine ou celle d'une rate après un traumatisme passé inaperçu. Elle doit également faire évoquer la possibilité de rupture d'une masse tumorale hépatique chez toute femme jeune susceptible de faire usage de contraceptifs oraux.

TOULOUSE, le 18 Février 1975

Le Président de Thèse

M. MONROZIES

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 10.4.75
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. JARENG

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Jareng', with a horizontal line extending to the right.A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Monrozie', with a long vertical stroke on the left and a horizontal line at the end.

B I B L I O G R A P H I E

- o -

- 1 - ADLERCREUTZ H., TENHUEEN R.
Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver.
AMERICAN JOURNAL MEDICINE 1970. 49, 630-648.
- 2 - BAUM J.K., HOLTZ F., BOOKSTEIN J.J., KLEIN E.W.
Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives
LANCET. 1973. 2, 926-929.
- 3 - BERNSTEIN M.S., HUNTER R.L., YACH-NIN S.
Hepatoma and peliosis hepatis developing in a patient with Fanconi's anemia.
N. Engl. J. Med. 1971, 284, 1135-1136.
- 4 - BISSON A., DURON J.J., FAGNIEZ P.L., PINAudeau Y., GERMAIN A.
Adénomatose hépatique et contraceptifs oraux. Aspects chirurgicaux
LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE 1974. III. 2079-2082.
- 5 - BOCKUS H.L.
Gastroenterology
1965. III : 502
- 6 - CACHIN M., PERGOLA F. et BONNIN A.
Tumeurs du foie
REVUE DU PRATICIEN - 1974 - XXIV. 3001-3019.
- 7 - CAN. MED. ASSOCI. J.
1973. 108-278.
- 8 - CHRISTOPHERSON W.M., COLLIER H.S.
Primary benign liver cell tumors in infancy and childhood
CANCER. 1953. 6, 853-861.
- 9 - CONTOSTAVLOS D.L.
HEPATOMAS AND ORAL CONTRACEPTIVES
LANCET. 1973. 2, 1200.
- 10 - CONCOURS MEDICAL.
Informations médicales mondiales.
La prédisposition à la thrombose veineuse
1974. Supplément du n° 35. Page 8.
- 11 - DAVIS J.B., SCHENKEN J.R., ZIMMERMAN O.
Massive hemoperitoneum from rupture of benign hepatocellular adenoma.
SURGERY 1973. 73, 181-187.
- 12 - EDMONSON H.A.
Tumors of the liver and intrahepatic Bile Ducts.
ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY. 1958. FASCICLE 25. 193-206.
WASHINGTON, D.C. Armed Forces Institute of Pathology.
- 13 - EDMONSON H.A.
Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood.
AM. J. DIS. CHILD. 1956. 91, 168-186.

- 14 - ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE
Adénome du foie
Tome 2.
- 15 - FURTH J., SOBEL H.
Hypervolemia secondary to grafted granulosa-cell tumor.
J. NATL. CANCER INST. 1946, 7, 103-113.
- 16 - GUEDON J.
Pilule et hypertension.
LE CONCOURS MEDICAL. 1974. N° 39 - 6115-6116.
- 17 - HARKHEISER S.W.
Gastroenterology
1959. 57-760
- 18 - HENSON S.W., GRAY H.K., DOCKERTY M.D.
Benign tumors of the liver. I Adenomas.
SURG. GYNECOL. OBSTET. 1956. 103, 23-30.
- 19 - HERBST A.L., KURMAN R.J., and SCULLY R.E.
Obstetrics and gynecology.
1972. 40-287.
- 20 - HORWATH E., KOVACS K., ROSS R.C.
Benign hepatoma in a young woman on contraceptive steroids
LANCET. 1974, 1, 357.
- 21 - HORWATH E., KOVACS K., ROSS R.C.
Ultrastructural findings in a well- Differentiated hepatoma
Digestion. 1972, 7, 74-82.
- 22 - I.N.S.E.R.M.
Rapport à Monsieur le Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale.
Les contraceptifs oraux. 1971.
- 23 - JOHNSON F.L., FEAGLER J.R., LERNER K.G., MAJERUS P.W., SIEGEL M.,
HARTMANN J.R., THOMAS E.D.
Association of androgenic-anabolic steroïde therapy with development
of hepatocellular carcinoma.
LANCET 1972. 1273.
- 24 - KELSO R.
Benign hepatomas and oral contraceptives.
LANCET 1974. 315.
- 25 - KNAPP W.A., RUEBNER B.H.
Hepatomas and oral contraceptives
LANCET 1974. 1, 270.
- 26 - LANCET
1973. 2, 1281.
- 27 - LANCET
1972. 2, 911.
- 28 - LEGER L., CACHIN M., CHAPUIS Y., DELAITRE B., LAUNOIS P., de
SAINT-MAUR P.P., BONNIN A.
Hamartomes hépatocytaires du foie
NOUVELLE PRESSE MEDICALE. 1973. 2, 353.

- 29 - LINGEMAN C.H.
Liver-cell néoplasms and oral contraceptives.
LANCET 1974. 1, 64
- 30 - MAYS E.T., CHRISTOPHERSON W.M., BARROWS G.H..
Focal nodular hyperplasia of the liver. Possible relation ship
to oral contraceptives.
AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY. 1974. 61, 735-746.
- 31 - MOTSAÏ G. and GAMBLE W.
Clinical experience with hepatic adenoma
Surgery gynecology obstetrics. 1972. 136-415.
- 32 - MOSONYI L.
Multiple benign hepatomas and virilisation by ovarian tumour
LANCET. 1973. 2, 1263.
- 33 - MERCADIER M. et PHOCAS E.
Adénome solitaire bénin du foie
REVUE MEDICO-CHIRURGICALE DU FOIE. 1962. 37-219.
- 34 - O'SULLIVAN J.P., WILDING R.P.
Liver Hamartomas in patients on oral contraceptives.
BRITISH MEDICAL JOURNAL. 1974. 3, 7-10.
- 35 - PEREZ V., GOROSDISCH S., DE MARTIRE J., NICHOLSON R., DI PAOLA G.
SCIENCE 1969. 165-805.
- 36 - POPPER H.P., SCHAFHER F.
Liver : Structure and Function 1957. 392.
- 37 - QUEVAUVILLIERS J., MENNA A., DE SAINT-MAUR P.
A propos d'un cas d'hépatome bénin.
ANNALES DE MEDECINE INTERNE. 1971. 122-651.
- 38 - QUOTIDIEN DU MEDECIN
Adénomes hépatiques : "la pilule" présumé innocente jusqu'à preuve
du contraire.
1974. n° 792.
- 39 - RETTORI R., ARSAC M.
Tumeurs du foie
PATHOLOGIE CHIRURGICALE. 1971. 608-611.
- 40 - STERUP K., MOSBECH J.
Budd-Chiari syndrome after taking oral contraceptives
BRITISH MEDICAL JOURNAL. 1967. 4, 660.
- 41 - THALASSINOS N.C., LUMBERATOS C., HADJIOANNOU J., GARDIKAS C.
Liver-cell carcinoma after long-term oestrogen- like drugs.
LANCET 1974. 2, 270.
- 42 - UDENTRIEND S.
Annals of the New York Academy of Science
1971. 179-295.
- 43 - VEYRIERES M., FLABEAU F.
Hépatectomie droite pour adénome rompu du foie
NOUVELLE PRESSE MEDICALE. 1974. 3, 517.

- 44 - VOKAER R.
Contraception orale et cancer de l'utérus et du sein.
JOURNAL DE GYNECOLOGIE, OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION
(BRUXELLE) 1974. 3, 379-400.
- 45 - WARVI W.M.
Primary neoplasms of the liver.
ARCH. PATHOL. 1944. 37, 367-382.
- 46 - WOLSTENHOLME S.T., GARDNER W.U.
Sinusoidal dilatation occurring in livers of mice with transplanted
testicular tumor.
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1950. 74, 657-661.
- 47 - YANOFF M., RAWSON A.J.
Peliosis hepatis.
ARCH. PATHOL. 1964. 79, 159-165.
- 48 - YEN S.S.C.
Spontaneous rupture of the liver during pregnancy of two cases
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. 1964. 33, 783.
- 49 - YU C.
AM. J. ROENTGENOL. RADIUM THER. NUCL. MED.
1967. 99-142.

- 44 - VOKAER R.
Contraception orale et cancer de l'utérus et du sein.
JOURNAL DE GYNECOLOGIE, OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION
(BRUXELLE) 1974. 3, 379-400.
- 45 - WARVI W.M.
Primary neoplasms of the liver.
ARCH. PATHOL. 1944. 37, 367-382.
- 46 - WOLSTENHOLME S.T., GARDNER W.U.
Sinusoidal dilatation occurring in livers of mice with transplanted
testicular tumor.
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1950. 74, 657-661.
- 47 - YANOFF M., RAWSON A.J.
Peliosis hepatis.
ARCH. PATHOL. 1964. 79, 159-165.
- 48 - YEN S.S.C.
Spontaneous rupture of the liver during pregnancy of two cases
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. 1964. 33, 783.
- 49 - YU C.
AM. J. ROENTGENOL. RADIUM THER. NUCL. MED.
1967. 99-142.

